

In dieser Ausgabe:

LUTS und ED

Epidemiologische, pathophysiologische und therapeutische Korrelationen

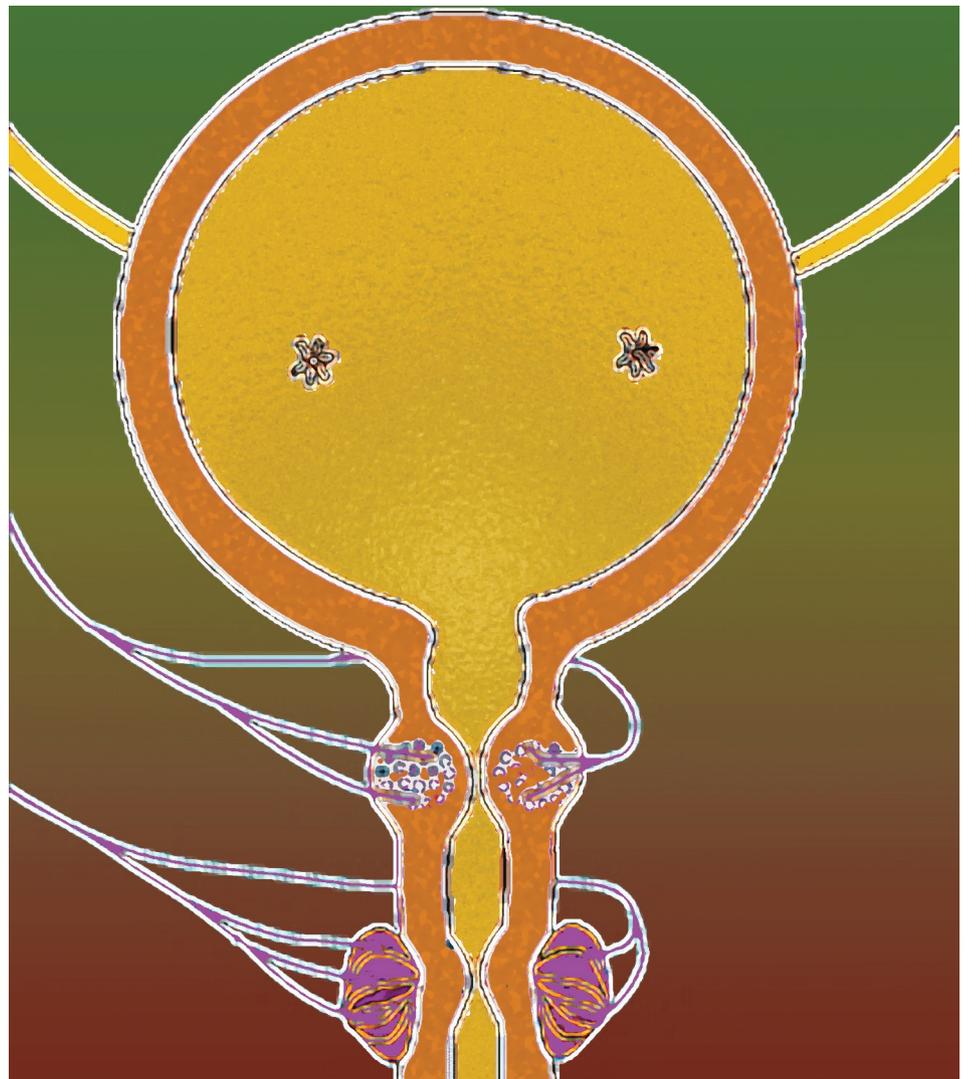
Urologie

C-reaktives Protein, Harn-
drang und medikamentöse
BPH-Therapie

Kontinenz nach nerverhal-
tender robotischer radikaler
Prostatektomie

Nächtliches Harnvolumen,
Beinödeme und anti-
diuretisches Hormon

Veränderte Miktionsvolumi-
na bei älteren Männern



auch im Internet: www.andrologen.info

Inhalt

Thema: LUTS und ED

124_Epidemiologische, pathophysiologische und therapeutische Korrelationen

23. Kongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft

134_Wenn die Blase drückt – neue Wege in der Inkontinenztherapie

135_Deutsche Kontinenz Gesellschaft zertifiziert Kontinenz- und Beckenbodenzentren

Fachliteratur

136_C-reaktives Protein Indikator für residuellen Harndrang nach medikamentöser BPH-Therapie

136_Einfluss des Nervenerhalts auf die Kontinenz nach robotischer radikaler Prostatektomie

137_Nächtliches Harnvolumen, Beinödeme und antidiuretisches Hormon bei älteren Männern

137_Veränderte Miktionsvolumina bei älteren Männern

138_ERRATUM zu: Active Surveillance bei Prostatakrebs
Vergleich der Epstein- und PRIAS-Kriterien für klinisch insignifikante Krankheit

Pharmainformationen

139_Sequenztherapie des fortgeschrittenen RCC: Welche Rolle spielt die mTOR-Inhibition?

139_Neue Studie zur Behandlung der Detrusorüberaktivität

140_CRPC: Denosumab verhindert oder verzögert das Auftreten von Knochenmetastasen

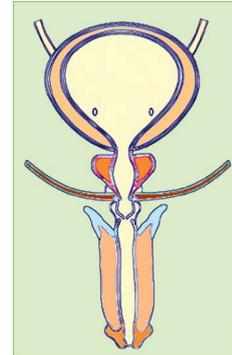
141_Anticholinergika bei bestehenden Grunderkrankungen
Polypharmazie: Eine Herausforderung in der OAB Therapie

142_ED: Tadalafil einmal täglich bei PDE5-Hemmer naiven Patienten

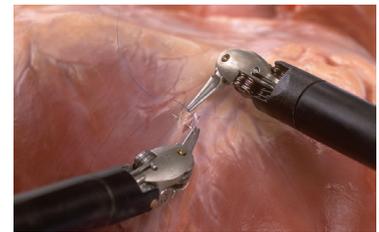
143_Testosteronmangel und ED: TRiUS-Studie

143_Neueinführung: Mictonorm Uno® 45 mg

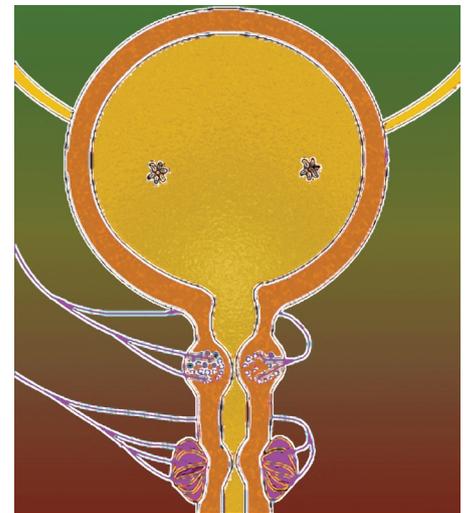
143_Impressum



124_LUTS und ED

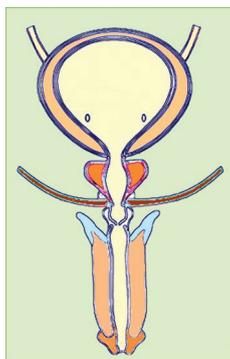


136_Einfluss des Nervenerhalts auf Kontinenz nach robotischer radikaler Prostatektomie



LUTS und ED

Epidemiologische, pathophysiologische und therapeutische Korrelationen



Symptome des unteren Harntrakts (LUTS, lower urinary tract symptoms) wie auch erektiler Dysfunktion (ED) treten einzeln oder gemeinsam bei zahlreichen Männern bereits im mittleren Lebensabschnitt in Erscheinung und sind im Alter weit verbreitete, typische Männerleiden, die mit einer beträchtlichen Einbuße an Lebensqualität einhergehen. In den letzten Jahren haben epidemiologische Studien eine Reihe von Beweisen für eine vom Alter und Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus unabhängige Verbindung von LUTS und ED geliefert. Als Erklärung hierfür werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen in Betracht gezogen: Verringerter Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, erhöhte Rho-Kinase-Aktivierung, Hyperaktivität der $\alpha 1$ -Adrenorezeptoren, Atherosklerose der Beckenarterien und Testosteronmangel. Hieraus ergeben sich therapeutische Konsequenzen. Bei der medikamentösen und operativen Behandlung von LUTS sind mögliche Auswirkungen hinsichtlich einer Störung der Sexualfunktionen zu berücksichtigen. Mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmern – den heute favorisierten oralen ED-Therapeutika – werden auch günstige Effekte bei LUTS erzielt [1-3].

Miktionsstörungen in Form obstruktiver LUTS (verzögerter Miktionsbeginn, Harnstrahlabschwächung, Nachträufeln, Restharnbildung, Harnstottern) und irritativer LUTS (Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Algurie, Strangurie, imperativer Harnrang) sind bei Männern mit fortschreitendem Alter weit verbreitet. Desgleichen steigt die Prävalenz von ED im Alter erheblich an. Im vergangenen Jahrzehnt wurden Verbindungen zwischen LUTS und ED auf epidemiologischer, pathophysiologischer und therapeutischer Ebene intensiv untersucht.

Epidemiologische Indizien für den Zusammenhang zwischen LUTS und ED

Die ausgeprägte Korrelation von LUTS und ED wird aus den Ergebnissen einer Reihe longitudinaler und Querschnittsstudien deutlich (**Tabelle 1**):

In einer Querschnittsstudie zur Erfassung des Einflusses von LUTS auf die männliche sexuelle Gesundheit wurden Daten von 11 834 Männern im mittleren Alter von 56 Jahren in den USA, Großbritannien und Schweden analysiert [4]: Nahezu 30 % der Männer mit LUTS gaben an, dass sich durch die Symptome ihre Freu-

de an sexueller Betätigung vermindert hatte, und bei 25 % waren LUTS der Grund für ein eingeschränktes Sexualleben. Bei Männern mit mehreren LUTS wurde vermehrt eine schwere ED diagnostiziert, und sie litten häufig unter Ejakulationsstörungen und/oder Ejaculatio praecox. Die Schwere einer ED nahm allgemein mit der Höhe des International Prostate Symptom Scale (IPSS) Score zu (**Abb. 1**). Das Risiko für ED war bei Männern mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Harnrang bei befürchteten Inkontinenzepisoden – insbesondere auch während sexueller Aktivität – deutlich erhöht.

In der Health Professionals Follow-up Study wurde die Assoziation von LUTS und ED prospektiv untersucht [5]. Unter 17 086 beobachteten Männern wurden 3 953 Fälle von ED erfasst. Bei Männern, die über etliche Jahre hinweg unter LUTS litten, überstieg das Risiko, in der Folge Erektionsprobleme zu bekommen, das der Männer ohne LUTS um 40 %. Das Risiko war umso höher, je belastender die LUTS waren. Interessanterweise war die Verbindung von LUTS und ED bei jüngeren Männern stärker als bei älteren ausgeprägt.

Die Auswirkung von ED auf die Inzidenz von LUTS und den damit verbundenen Leidensdruck war Gegenstand einer finnischen Umfrage bei Männern im Alter

Bei Männern mit langjährigen schweren LUTS besteht das erhöhte Risiko, in der Folge eine erektile Dysfunktion zu entwickeln

von 50, 60 oder 70 Jahren [6]. Nach einem Follow-up von fünf Jahren standen das Auftreten von LUTS und die Ausprägung des Leidensdrucks im Zusammenhang mit der Schwere der ED zu Studienbeginn.

In einer multinationalen Umfrage zur Verbindung von LUTS und Sexualproblemen bei 12 815 Männern im Alter von 50 bis 80 Jahren hatten vier von fünf Männern mit gravierenden LUTS eine erheblich eingeschränkte erektile Funktion, während das bei Männern ohne LUTS nur jeden Vierten betraf [7].

Das umfassendste Datenmaterial zur Situation bei deutschen Männern lieferte die ‚Kölner 8000er Umfrage‘ [8]. Die Fragebogenaktion bei 8 000 repräsentativen 30- bis 80-jährigen Männern im Kölner Raum erbrachte für die Untersucher 4 489 auswertbare Rückmeldungen. Wie zu erwarten zeigte sich ein steiler altersbedingter Anstieg der ED-Prävalenz von 2,3 % in der untersten bis 53,4 % in der obersten Alterskategorie. Von insgesamt 44 % der Teilnehmer an der Umfrage wurden LUTS angegeben. Zur Assoziation der ED-Daten mit Begleitkrankheiten erfolgte eine gesonderte Analyse [9]: Die Prävalenz von LUTS bei Männern mit ED betrug 72 % gegenüber 38 % bei den Männern ohne Erektionsprobleme.

Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie von LUTS und ED

Die Verbindung von LUTS und ED wird insbesondere auch bei Betrachtung der vielfältigen Gemeinsamkeiten in der Pathophysiologie beider Leiden plausibel. Andererseits liefern die gemeinsamen pathogenetischen Mechanismen nicht den schlüssigen Beweis eines kausalen Zusammenhangs.

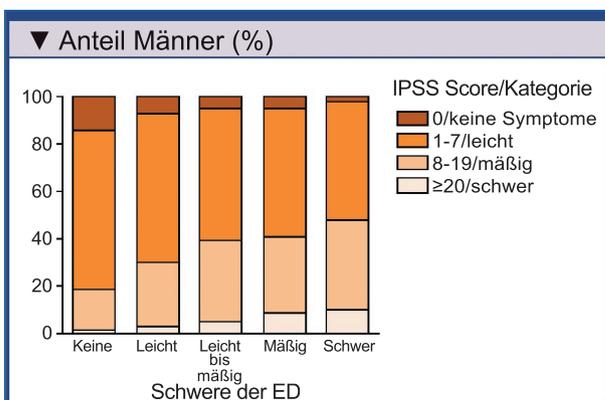


Abb. 1: Zusammenhang zwischen der Schwere einer ED und dem IPSS Score (Wein AJ, et al. 2009).

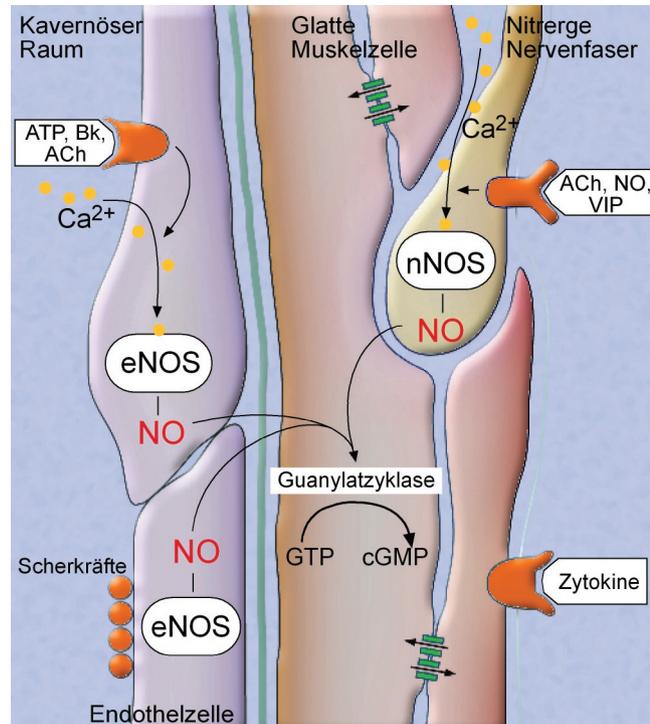


Abb. 2: Im Penis und den Abschnitten des unteren Harntrakts sind verschiedene Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) aktiv: In den nitrergen Nervenfasern erfolgt die NO-Produktion mit Hilfe der neuronalen NOS (nNOS). Im Endothel wird NO über die endotheliale NOS (eNOS) gebildet. Zudem ist in den glatten Muskelzellen die induzierbare NOS (iNOS) nachgewiesen worden (nicht dargestellt). In den glatten Muskelzellen aktiviert NO die Guanylatzyklase, deren Funktion es ist, die Umwandlung von Guanosintri-phosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zu katalysieren. ACh = Acetylcholin, Bk = Bradykinin, VIP = vasoaktives intestinales Peptid

Verringerte Bioverfügbarkeit von NO: Störungen im Bereich der NO-cGMP-Reaktionskaskade

Hinreichend verfügbares Stickstoffmonoxid (NO) ist wesentliche Voraussetzung für die erektile Funktion. Über die NO-zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)-Reaktionskaskade wird die Relaxation der glatten Muskulatur in den Schwellkörpern und damit die penile Erektilität reguliert. Dieser Kalzium-abhängige Mechanismus erfordert die lokale Bildung von NO mittels NO-Synthetasen (NOS), von denen in den Corpora cavernosa neuronale (nNOS)- und endotheliale (eNOS)-Isoformen nachgewiesen worden sind (Abb. 2). Beide Enzyme werden auch in den verschiedenen Abschnitten des unteren Harntrakts exprimiert. So wurde NOS-Aktivität im Urothel der Harnblase,

Der RhoA/Rho-Kinase Pathway spielt eine wichtige Rolle in der Pathologie kardio-vaskulärer und urogenitaler Krankheiten

in Blutgefäßen, in Prostataepithelzellen, in Nerven-faserendigungen insbesondere im Blasenhal und der Prostata wie auch in glatten Muskelzellen des gesamten unteren Harntrakts lokalisiert. Als mögliche Ursachen einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO kommen sowohl ein beschleunigter Abbau durch reaktive Sauerstoffverbindungen (oxidativer Stress) als auch eine unzureichende Bildung durch modifizierte Phosphorylierung oder durch verringerte Expression der NOS-Isoformen in Betracht. Mangel an NO führt zur Proliferation der prostatistischen glatten Muskelzellen und damit zur Erhöhung des Auslasswiderstandes. Durch Zugabe des NO-Donators $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ zu kultivierten glatten Muskelzellen wird ein antiproliferativer Effekt erzielt [10].

Das NO-Signal geht in der Zelle auf den Second Messenger cGMP über. In dem ringförmigen Molekül bildet Phosphat zwei Esterbindungen aus, die durch das Enzym Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) gespalten und damit der NO-Effekt begrenzt wird. Im unteren Harntrakt ließ sich PDE5 immunhistochemisch in Blutgefäßen und der glatten Muskulatur nicht aber in Epithelien lokalisieren. Die PDE5-Expression war in der Harnblase und der Urethra deutlich stärker ausgeprägt als in der Prostata. Mit dem PDE5-resistenten cGMP-Analogon

Sp-8-Br-PET-cGMPS wurde ein antiproliferativer Effekt erreicht [10].

Hochregulierte Aktivität der RhoA/Rho-Kinase-Signalkette

In den letzten Jahren hat sich eine Reihe von Indizien für eine wichtige Rolle des RhoA/Rho-(ROCK)-Kinase-Reaktionsweges in der Pathophysiologie kardio-vaskulärer und urogenitaler Krankheiten angesammelt [11]. Man erhofft sich hiervon eine bedeutende neue pharmakologische Option für zukünftige Therapiekonzepte bei Funktionsstörungen des Urogenitalsystems. Hyperaktivität auf der RhoA/Rho-Kinase-Signalkette interferiert mit der Relaxation der glatten Muskulatur in den Corpora cavernosa und der Harnblase (**Abb. 3**) und trägt auf diese Weise zur Entwicklung von ED und LUTS bei [12]. Diesbezügliche Ergebnisse wurden hauptsächlich tierexperimentell, bevorzugt an Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes gewonnen [13, 14].

Von der Harnblase ausgehende LUTS sind in Verbindung mit dem RhoA/Rho-Kinase-Reaktionsweg auch von Sexualhormoneinüssen abhängig. In der menschlichen Harnblase werden verschiedene Sexualsteroidrezeptoren exprimiert, bei deren Aktivierung die RhoA/Rho-Kinase-Signaltransduktion hochreguliert wird. Hierbei erwiesen sich Estrogenrezeptoren gegenüber Androgenrezeptoren als deutlich effektiver. Bei einem veränderten Estrogen/Androgen-Verhältnis im Alter oder bei Adipositas und dem metabolischen Syndrom könnte der relative Hyperestrogenismus über

Tabelle 1: Auswahl epidemiologischer Studien zur Assoziation von LUTS und ED

Erstautor/Studie	Teilnehmer	Prävalenzen	Autoren-Schlussfolgerung
Braun et al. 2003 'Kölner 8000er Umfrage' [9]	4.489 Männer der Kölner Region 30-80 Jahre	Prävalenz von LUTS mit ED 72 %, ohne ED 38 %	Das Auftreten von LUTS kann als altersunabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von ED gelten.
Rosen et al. 2003 Multinational Survey of the Aging Male [7]	12.815 Männer im Alter von 50 bis 80 Jahren (USA/Europa)	Prävalenz LUTS: 90 %, ED: 49 %	Auftreten und Schwere von LUTS sind bei älteren Männern unabhängige Risikofaktoren für Sexualstörungen
Shiri et al. 2007 Urologische Studie Tampere, Finnland [6]	1.683 Männer im Alter von 50, 60 oder 70 Jahren (Finnland)	Prävalenz ED der 30-39-jährigen 10 % der 70-79-jährigen 59 %	Bei Männern mit ED besteht ein erhöhtes Risiko für LUTS verbun- den mit erheblichem Leidensdruck.
Mondul et al. 2008 Health Professionals Follow-up Study [5]	17.086 Männer, LUTS wurden alle zwei Jahre ermittelt	3.953 Fälle mit ED	Männer mit langjährigen LUTS haben ein um 40 % erhöhtes Risiko, späterhin eine ED zu entwickeln.
Wein et al. 2009 Studie zur Epidemio- logie von LUTS [4]	11.834 Männer im mittleren Alter von 56 Jahren	leichte-schwere ED 26 % multiple LUTS → schwere ED	Die Schwere einer ED nahm allgemein mit der Höhe des IPSS Score zu.

ED = erektiler Dysfunktion; LUTS = Symptome des unteren Harntrakts; IPSS = International Prostate Symptom Scale.

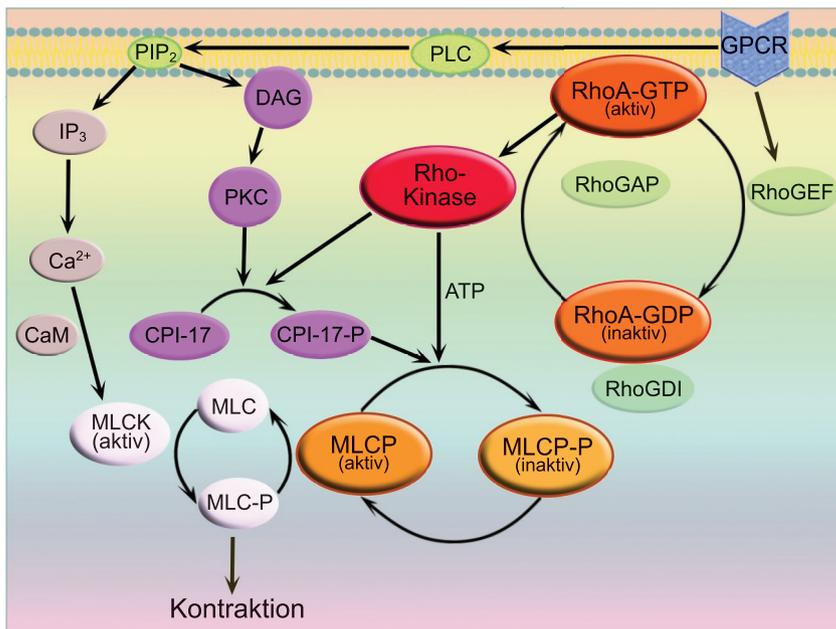


Abb. 3: Durch Stimulation G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (GPCR) werden sowohl Ca²⁺-sensitivierende als auch Ca²⁺-abhängige Reaktionswege stimuliert.

DAG, Diacylglycerin; GAP, GTPase-aktivierendes Protein; GDI, GDP Dissoziationsinhibitor; GEF, Guaninnukleotid Austauschfaktor; IP₃, Inositoltrisphosphat; MLC, Myosinleichtkette; MLCK, MLC-Kinase; MLCP, MLC-Phosphatase; PIP₂, Phosphatidylinositol-4,5-diphosphat; PKA, cAMP-abhängige Proteinkinase A; PKB, Proteinkinase B; PKC, Proteinkinase C; CPI-17, PKC-potenzierter Inhibitorprotein von 17 kDa; PLC, Phospholipase C; (nach Jin und Burnett, 2006).

die RhoA/Rho-Kinase-Signalkette zur Entwicklung einer überaktiven Blase beitragen [15].

An diabetischen Ratten wurde gezeigt, dass die NO-Produktion durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) in den Corpora cavernosa bei erhöhter Aktivität des RhoA/Rho-Kinase-Signalweges supprimiert ist [16]. Darin besteht ein möglicher Mechanismus, über den Diabetiker eine ED entwickeln. Am Rattenmodell ließ sich durch Inhibition der RhoA/Rho-Kinase durch Gentransfer der dominant-negativen RhoA-Mutante die penile eNOS-Expression erhöhen und die erektile Funktion durch die damit verbundene vermehrte NO-Produktion wiederherstellen.

Erhöhte Kontraktilität der Glattmuskelzellen bei Hyperaktivität des α1-Adrenorezeptorsystems

Erhöhte sympathische Aktivität des α-Adrenorezeptorsystems in den glatten Muskelzellen von Harnblase, Prostata und Penis ist Bestandteil der Pathophysiologie von BPH/LUTS und ED [17]. In allen drei Organen einschließlich der Urethra sind α-Adrenorezeptorsubtypen lokalisiert. Mit zunehmendem Alter scheint es zu einer Hyperaktivität des α-Adrenorezeptorsystems zu kommen. Ferner wurden bei Männern mit ED erhöhte Spiegel an Noradrenalin im Serum gemessen. Zudem ergab sich eine Korrelation der Noradrenalin Spiegel mit dem IPSS [18].

Atherosklerotische Veränderungen der Arterien im kleinen Becken

Atherosklerotische Veränderungen der Gefäße des Beckens, die der Blutversorgung von Penis, Harnblase und Prostata dienen, tragen zur Entwicklung von LUTS und ED bei. Männer mit Risikofaktoren für Gefäßkrankheiten wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselkrankheiten, Bluthochdruck und Nikotinabusus haben im Mittel einen höheren IPSS Score und einen niedrigeren IIEF Score als Männer ohne solche Risikofaktoren [19]. Ferner bestand bei ED-Patienten mit verringerter systolischer Spitzengeschwindigkeit der kavernenösen Arterie ein Zusammenhang mit LUTS [20].

Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) wurde in der Übergangszone der Prostata mittels kontrastverstärkter Farb-Doppler-Ultrasonographie eine signifikant geringere Perfusion als bei gesunden Kontrollprobanden beobachtet. Zugleich war in diesem Bereich der arterielle Widerstandsindex vergleichsweise deutlich höher. Bei den Männern in der BPH-Gruppe lagen die IPSS und IIEF Scores signifikant höher bzw. niedriger als bei den Männern in der Kontrollgruppe. Am schlechtesten waren die Werte bei BPH-Patienten, wenn zugleich eine Atherosklerose diagnostiziert wurde. Die Autoren sehen hierin eine Bestätigung der Hypothese, wonach die Beeinträchtigung der Blutversorgung des unteren Harntrakts entscheidend zur Entstehung von BPH und ED beiträgt [21].

Rolle für Androgene in der Pathophysiologie von LUTS und ED?

Inwieweit Androgene eine Rolle bei der Entwicklung von ED spielen, wird kontrovers diskutiert und lässt sich nicht abschließend beantworten. Für eine klinisch signifikante Beeinträchtigung der erektilen Funktion durch Testosteron bzw. Dihydrotestosteron (DHT) sprechen Befunde, wonach die Noradrenalin-induzierte Anspannung von Arterien und Gewebestreifen aus dem menschlichen Corpus cavernosum in Kultur durch beide Androgene dosisabhängig gelöst wird [22].

In jüngerer Zeit zeichnet sich eine Rolle der Androgene in der Pathogenese von LUTS ab. In einer Pilotstudie war eine niedrige Konzentration an berechnetem freiem Testosteron im Serum bei Männern mit symptomatischer BPH negativ mit dem Detrusordruck bei maximalem Harnuss und dem Detrusordruck bei Beendigung des Harnusses korreliert. Patienten mit Detrusorüberaktivität wiesen sämtlich einen Spiegel an freiem Testosteron <60 pg/ml auf [23].

LUTS und ED: Konsequenzen für die Therapie

In der medikamentösen Therapie moderater bis schwerer LUTS steht eine Reihe von α -Blockern als erste Wahl zur Verfügung. Bei zugrundeliegender BPH empfiehlt sich auch der Einsatz eines 5 α -Reduktaseinhibitors (5 α -RI), wobei die Kombination aus 5 α -RI und α -Blocker das Fortschreiten der BPH am effektivsten bremst. Als ultima ratio bleiben Verfahren zur Resektion der Prostata.

Einfluss medikamentöser und operativer Therapien bei LUTS auf erektile Dysfunktion

α -Adrenorezeptorenblocker

In der Therapie von LUTS in Verbindung mit BPH sind α -Adrenorezeptorenblocker heute erste Wahl. Durch Inhibition der α 1-Rezeptoren kommt es zur Relaxation der prostatistischen glatten Muskulatur. Ein ähnlicher Effekt wird auch für die kavernenösen glatten Muskelzellen diskutiert, so dass ein erektionsfördernder Effekt resultieren sollte.

In einer Studie zur Beeinussung der Sexualfunktion durch die α -Blocker-Therapie bei Männern mit BPH-bedingten LUTS korrelierten die Verbesserung der IPSS-VD und IPSS-QoL Scores sowie die mittlere Harnussrate signifikant mit dem IIEF-5 EF Score [24]. Es wurde geschlossen, dass insbesondere die Besserung der Blasenentleerungsstörung und der Harnussrate mit der Verbesserung der erektilen Funktion im Zusammenhang steht.

Von 1 724 Männern einer bevölkerungsbasierten Kohorte in Olmsted County, MN, im Alter von 40 bis 79 Jahren waren 263 (15,3 %) Anwender von α -Blockern. Deren Risiko für gestörte Sexualfunktionen aller Domänen war deutlich reduziert. Die Verbesserung der erektilen Funktion korrelierte bei Anwendung von α -Blockern signifikant mit der Besserung von LUTS [25].

5 α -Reduktaseinhibitoren

Neuere Erkenntnisse messen androgenen Effekten sowohl bei der Integrität des penilen Gewebes als auch in der Physiologie der erektilen Funktion eine wesentliche Rolle bei. Da androgene Effekte hauptsächlich über reduziertes Testosteron, d.h. Dihydrotestosteron (DHT) zustande kommen, stellt sich die Frage, ob durch Hemmung der Reduktion von Testosteron mittels eines 5 α -RI auch die erektile Funktion beeinträchtigt wird. Davon wären in erster Linie ältere Männer betroffen, die aufgrund einer BPH mit einem 5 α -RI behandelt werden.

Anhand eines Literaturüberblicks wurde 2008 analysiert, inwieweit die erektile Funktion bei Patienten

Nach einer TURP kann sich eine präoperativ bestehende ED langfristig bessern

unter der Behandlung mit einem 5 α -RI beeinträchtigt wird. Nachdem sich aus Studien zwischen 1992 und 2003 ein signifikantes, wenn auch geringes ED-Risiko bei Einnahme von Finasterid gegenüber Placebo ergab, wiesen vier randomisierte, kontrollierte Studien zwischen 2003 und 2006 mit insgesamt 11 971 beteiligten BPH-Patienten, in denen die ED-Raten bei Einnahme von 0,5 mg Dutasterid versus Placebo verglichen worden waren, jeweils keinen Unterschied zwischen der Behandlungs- und Placebo-Gruppe auf. Das entscheidende Androgen für Entwicklung, Erhalt und Funktion des penilen Gewebes sowie in der erektilen Physiologie scheint das Testosteron zu sein, so dass sexuelle Beeinträchtigungen bei der Behandlung mit einem 5 α -RI nicht zu erwarten wären [26].

In der Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT)-Studie wurden 4 844 BPH-Patienten entweder mit Tamsulosin, mit Dutasterid oder der Kombination von beiden behandelt. Nach 24 Monaten betrug die Rate an Männern mit ED 3,8 %, 6,0 % bzw. 7,4 % [27].

Transurethrale Resektion der Prostata

Für Patienten mit LUTS im Zusammenhang mit BPH, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen oder für die eine solche kontraindiziert ist, empfiehlt sich die Resektion der Prostata. Vorzugsweise wird heute die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt, wobei deren Einfluss auf die sexuelle Funktion in verschiedenen Studien unterschiedlich beurteilt wird. Mehrfach wurde für Patienten, die

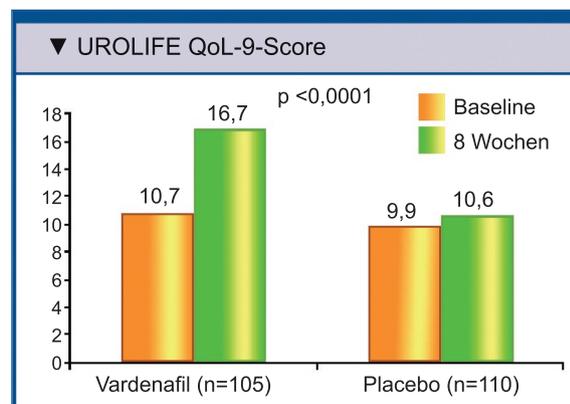


Abb. 4: Wahrnehmung der Lebensqualität anhand des UROLIFE QoL-9-Fragebogens vor und nach einer achtwöchigen Behandlung mit Vardenafil gegenüber Placebo (nach Stief C, et al. 2008).

sich einer TURP unterzogen hatten, ein signifikantes Risiko für ED bis hin zum kompletten Erektionsverlust beschrieben. Andererseits wurde auch berichtet, dass sich die erektile Funktion nach TURP verbesserte.

In einer aktuellen prospektiven Kohortenstudie wurde keine Beeinträchtigung der Sexualfunktion durch die TURP festgestellt. Vielmehr kamen die Untersucher zu dem Schluss, dass eine präoperativ bestehende ED sogar langfristig gebessert werden kann [28]. Der Ein

Einfluss von PDE5-Inhibitoren auf LUTS

Bei Patienten mit Erektionsproblemen bessern sich unter einer Therapie mit PDE5-Hemmern auch BPH-bedingte Miktionsbeschwerden.

Für eine prospektive Placebo-kontrollierte Studie zu Vardenafil und LUTS wurden 222 Männer im Alter zwischen 45 und 64 Jahren randomisiert [29]. Bei den 109 Männern der Vardenafil-Gruppe war der IPSS Score nach achtwöchiger Therapie mit 10 mg Vardenafil zweimal täglich signifikant von median 16,8 um 5,8 Punkte gesunken (Placebo: 3,6). Die Verbesserung war sowohl im irritativen als auch obstruktiven Bereich signifikant. Beim maximalen Harnfluss und dem Restharnvolumen konnten nur geringfügige positive Veränderungen dokumentiert werden: Q_{max} stieg von 15,9 auf 17,5 ml/s (Placebo: -1 ml/s), der Restharn nahm von 28 auf 27 ml ab (Placebo: $26,9 \pm 28,8$). Die BPH-bezogene Lebensqualität stieg insgesamt ebenfalls signifikant an. Hier besserten sich insbesondere diejenigen Punkte, die von BPH-Patienten als besonders störend empfunden werden – die Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten und im Sexualleben (**Abb. 4**). Dieses positive Ergebnis spiegelte sich auch in der Domäne für die erektile Funktion des IIEF (IIEF-EF) mit einem Anstieg von 15,9 auf 23,4 Punkte wider (Placebo:17,4).

Mit Sildenafil und Tadalafil waren zuvor vergleichbare Ergebnisse erzielt worden. In der Placebo-kontrollierten Studie mit Sildenafil (50 bis 100 mg/d) reduzierte sich der IPSS bei Männern mit LUTS und ED um 6,3 gegenüber

PDE5-Inhibitoren haben das Potenzial zur Linderung von LUTS

der TURP auf die Sexualfunktion war während eines Follow-up von 12 Jahren ermittelt worden, wobei die Bewertung der erektilen Funktion in zahlreichen Fällen sowohl vom Patienten als auch von dessen Partnerin erfolgte. Von 120 sexuell aktiven Männern aus der Kohorte berichteten 27 mit vormals bestehender ED die Verbesserung der erektilen Funktion. Widersprüche zu anderen Untersuchungen erklären sich unter Umständen dadurch, dass einige Studien retrospektiv waren und/oder der Grad einer präoperativ bestandenen ED nicht in die Analyse einbezogen wurde. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen LUTS und ED muss eben vielfach von einer eingeschränkten erektilen Funktion vor einer BPH-veranlassten TURP ausgegangen werden.

Tabelle 2: Studien zur Behandlung von LUTS mit PDE5-Hemmern allein oder mit α -Blockern

Erstautor/Land	Teilnehmer	Medikation/Studiendauer	Wirksamkeit bei LUTS
Mc Vary et al. 2007, USA [30]	369 Männer mit ED und LUTS (IIEF-EF ≤ 25 , IPSS ≥ 12)	50 oder 100 mg/d Sildenafil versus Placebo; 12 Wochen	Sildenafil: IPSS -6,3 Punkte, Placebo: IPSS -1,9 Punkte Q_{max} unverändert
Roehrborn et al. 2008, Dosisfindungsstudie USA [31]	1.058 Männer mit BPH/LUTS (IPSS > 13)	2,5; 5; 10 oder 20 mg Tadalafil täglich versus Placebo; 12 Wochen	IPSS-Verbesserung: 3,88; 4,87; 5,17 bzw. 5,21 Punkte ($p < 0,001$ vs. Placebo); Q_{max} unverändert
Stief et al. 2008, Deutschland [29]	222 Männer (45-64 Jahre) IPSS median 16,8	10 mg Vardenafil zweimal täglich versus Placebo zweimal täglich; 8 Wochen	Signifikante Verbesserung irritativer und obstruktiver Symptome sowie QoL
Gacci et al. 2011, Italien [32]	60 Männer mit irritativen LUTS	Vardenafil 10 mg/d plus Tamsulosin 0,4 mg/d vs. Placebo plus Tamsulosin	Deutliche Verbesserung der irritativen Symptome mit Kombinationstherapie
Lee et al. 2011, Koreanische Studie [33]	158 Männer mit ED und BPH/LUTS	Tadalafil 5 mg/d plus Tamsulosin 0,2 mg oder Alfuzosin 10mg; 4, u. 12 Wo.	IPSS: Abnahme um 47 % ($17,5 \pm 7,8 \rightarrow 12,1 \pm 5,7$ [4 Wo.] $\rightarrow 9,3 \pm 4,7$ [12 Wo.], $p < 0,001$)

ED = erektile Dysfunktion; LUTS = Symptome des unteren Harntrakts; PDE5 = Phosphodiesterase-5; IPSS = International Prostate Symptom Scale; BPH = benigne Prostatahyperplasie; IIEF-EF = International Index of Erectile Function, Erectile Function Domain; Q_{max} = maximale Harnflussrate.

nur 1,9 Punkten in der Placebo-Gruppe [30]. In einer Dosisfindungsstudie verbesserte sich der IPSS mit einer täglichen Dosis Tadalafil von 2,5 mg signifikant um 3,88 Punkte, mit 5 mg/d um 4,87, mit 10 mg/d um 5,17 und mit 20 mg/d um 5,21 Punkte [31].

Gacci et al. (2011) prüften die Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit täglich 10 mg Vardenafil und 0,4 mg Tamsulosin bei anhaltenden irritativen LUTS. Sie verteilten 60 Patienten nach einer Einlaufphase von zwei Wochen mit 0,4 mg Tamsulosin randomisiert 1:1 auf eine Vardenafil- und eine Placebo-Gruppe jeweils kombiniert mit Tamsulosin. Für die Vardenafil-Gruppe resultierte nach 12 Behandlungswochen eine gegenüber der Placebo-Gruppe deutliche Verbesserung des IIEF-5 Score (19,4 vs. 15,9) wie auch des IPSS Score (12,8 vs. 16,7). Bezüglich der Harnussdaten und des Residualharn bestand zwischen beiden Gruppen aber kein signifikanter Unterschied. Patienten mit persistierenden irritativen Symptomen profitieren demnach deutlich durch die Kombination des alpha-Blockers mit dem PDE5-Hemmer [32].

Bei Patienten mit ED, die BPH-bedingt einen alpha-Blocker einnahmen, wurde geprüft, inwieweit sich die zusätzliche Behandlung mit täglich 5 mg Tadalafil auf die LUTS und die erektile Funktion auswirkt [33]. Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks wie auch der Herzfrequenz wurden nicht beobachtet. Die Scores von IPSS und IIEF-5 verbesserten sich signifikant. Die maximale Harnussrate (Q_{max}) und das Residualharnvolumen blieben unbeeinträchtigt. Lediglich bei einer Subgruppe von Patienten mit einer $Q_{max} \leq 10$ ml/s bei Beginn der Studie erhöhte sich die Q_{max} von $7,97 \pm 1,44$ auf $8,91 \pm 1,60$ ml/s.

Fazit

Die unabhängige Verbindung von LUTS und ED ist durch zahlreiche epidemiologische Studien gut belegt. Gemeinsame pathophysiologische Mechanismen umfassen die verminderte Verfügbarkeit von NO, erhöhte Aktivitäten des α -Adrenorezeptorsystems und der Rho-Kinase wie auch Atherosklerose der Beckenarterien und Androgenmangel. Ver-

schiedene therapeutische Maßnahmen bei LUTS können sich positiv auf die erektile Funktion auswirken. Andererseits haben PDE5-Inhibitoren das Potenzial zur Linderung von BPH/LUTS.

jfs ◀

Literatur:

[1] Mazur DJ, Helfand BT, McVary KT, 2012. Influences of neuroregulatory factors on the development of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction in aging men. *Urol Clin North Am* 39:77-88.
 [2] Gacci M, Eardley I, Guiliano F, et al. 2011. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.037
 [3] Orabi H, Albertsen M, Lue TF, 2011. Association of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Pathophysiological aspects and implications for clinical management. *Int J Impot Res* 23: 99-108.
 [4] Wein AJ, Coyne KS, Tubaro A, et al. 2009. The impact of lower urinary tract symptoms on male sexual health: EpiLUTS. *BJU Int* 103 Suppl3: 33-41.
 [5] Mondul AM, Rimm EB, Giovannucci E, et al. 2008. A prospective study of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *J Urol* 179: 2321-2326.
 [6] Shiri R, Häkkinen J, Koskimäki J, et al. 2007. Erectile dysfunction influences the subsequent incidence of lower urinary tract symptoms and bother. *Int J Impot Res* 19:317-320.
 [7] Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. 2003. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 44:637-649.
 [8] Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. 2000. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 12: 305-311.
 [9] Braun MH, Sommer F, Haupt G, et al. 2003. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'aging male' symptoms? Results of the 'Cologne Male Survey'. *Eur Urol* 44:588-594.
 [10] Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, et al. 2010. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J Sex Med* 7(1 Pt 1):59-69.
 [11] Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJG, 2011. Rho/Rho-kinase as a therapeutic target for the male urogenital tract. *J Sex Med* 8:675-687.
 [12] Jin L, Burnett L, 2006. RhoA/Rho-kinase in erectile tissue: mechanism of disease and therapeutic insights. *Clin Sci* 110:153-165.
 [13] Morelli A, Chavalmane AK, Filippi S, et al. 2009. Atorvastatin ameliorates sildenafil-induced penile erections in experimental diabetes in inhibiting diabetes-induced RhoA/Rho-kinase signaling hyperactivation. *J Sex Med* 6:91-106.
 [14] Rajasekaran M, Wilkes N, Kuntz SE, Albi M, 2005. Rho-kinase inhibition suppresses bladder hyperactivity in spontaneously hypertensive rats. *Neurourol Urodyn* 24:295-300. *Clin Sci* 110:153-165.
 [15] Chavalmane AK, Comeglio P, Morelli A, et al. 2010. Sex steroid receptors in male human bladder: expression and biological function. *J Sex Med* 7:2698-2713.
 [16] Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, et

al. 2004. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: A mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci* 101:9121-9126.

[17] Yassin A, Saad F, Hoese CE, et al. 2006. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS – implications for clinical practice. *Andrologia* 38:1-12.

[18] Trussell JC, Kunselman AR, Legro RS, 2010. Epinephrine is associated with both erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Fertil Steril* 93:837-842.

[19] Kim SO, Son KC, Im CM, et al. 2008. The effects of risk factors for vascular disease on LUTS and erectile dysfunction. *Eur Urol Suppl* 7:131.

[20] El-Sakka AI, 2005. Lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction: is there a vascular association? *Eur Urol* 48: 319-325.

[21] Berger AP, Deibl M, Leonhartsberger N, et al. 2005. Vascular damage as a risk factor for benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *BJU Int* 96:1073-1078.

[22] Waldkirch E, Uckert S, Schultheiss D, et al. 2008. Non-genomic effects of androgens on isolated human vascular and nonvascular penile erectile tissue. *BJU Int* 101:71-75.

[23] Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, et al. 2008. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int* 101:1542-1546.

[24] Jung JH, Jae SU, Kam SC, Hyun JS, 2009. Correlation between lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in benign prostatic hyperplasia: impact of treatment of LUTS on sexual function. *J Sex Med* 6:2299-2304.

[25] Kumar R, Nehra A, Jacobson DJ, et al. 2009. Alpha-blocker use is associated with decreased risk of sexual dysfunction. *Urology* 74:82-87.

[26] Canguven O, Burnett AL, 2008. The effect of 5 α -reductase inhibitors on erectile function. *J Androl* 29:514-523.

[27] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. 2008. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 179:616-621.

[28] Mishriki SF, Grimsley SJS, Lam T, et al. 2011. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study. *BJU Int* doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10396.x

[29] Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. 2008. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice daily Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 53:1236-1244.

[30] McVary KT, Monnig W, Camps Jr JL, et al. 2007. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with prostatic hyperplasia: a randomized double-blind trial. *J Urol* 177:1071-1077.

[31] Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L, 2008. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 180:1228-1234.

[32] Gacci M, Vittori G, Siena G, et al. 2011. Long term safety and efficacy of combination therapy with vardenafil 10 mg and tamsulosin 0,4 mg for persistent irritative LUTS: a randomized double blind placebo controlled study. *Eur Urol Suppl* 10:123.

[33] Lee JY, Park SY, Jeong TY, et al. 2011. Combined tadalafil and α -blocker therapy for benign prostatic hyperplasia in patients with erectile dysfunction: a multicenter, prospective study. *J Androl* [Epub ahead of print, August 25].



Deutsche
Kontinenz
Gesellschaft

Wenn die Blase drückt – neue Wege in der Inkontinenztherapie

Harninkontinenz ist weit verbreitet und noch immer ein Tabuthema. Unterschiedliche Ausprägungen der Harninkontinenz bei Frauen und Männern machen eine differenzierte und individualisierte Diagnostik notwendig. Durch die Vielzahl unterschiedlicher Therapieformen, die sich in den vergangenen Jahren herausgebildet haben, ist Inkontinenz in den meisten Fällen heil- oder zumindest linderbar.

Harninkontinenz bei Männern

Sehr viele Männer leiden – genauso wie Frauen – an einer Dranginkontinenz. Bei dieser Form der Inkontinenz reagieren die Blasenrezeptoren überempfindlich auf Reize. Die Dranginkontinenz ist auch bei älteren Patienten trotz zunehmender Obstruktion durch eine immer größer werdende Prostata medikamentös sehr gut behandelbar, berichtete PD Dr. med. Moritz Braun (Köln) auf der Pressekonferenz anlässlich des 23. Jahrestagung der Deutschen Kontinenz Gesellschaft in Köln. In der Therapie der überaktiven Blase sind Antimuskarinika (Anticholinergika) die Medikamente der Wahl. Oxybutynin, Trospiumchlorid, Propiverinhydrochlorid, Tolterodin, Darifenacin, Solifenacin und Fesoterodin bewirken, dass sich der Blasenmus-

kel entspannt und der starke Harndrang nachlässt. Die Behandlung sollte einige Wochen andauern. Allerdings unterscheiden sich diese Medikamente hinsichtlich Verabreichungsform, Effizienz und insbesondere Nebenwirkungsspektrum deutlich voneinander.

Die Behandlung von Männern mit einer Belastungsincontinenz ist dagegen etwas schwieriger, so Braun. Anders als bei Frauen liegt hier zumeist ein Schließmuskelfekt vor, z.B. nach einer Prostata-Operation. In schweren Fällen kann es sinnvoll sein, ein Harnröhrenband oder einen künstlichen Schließmuskel zu implantieren. Eine spezifische Krankengymnastik und neue Medikamente haben auch hier das Behandlungsspektrum deutlich erweitert.

Wenn die Blase drückt – Neue Wege in der Inkontinenztherapie

Unter den nicht durch eine neurogene Grunderkrankung ausgelösten Harninkontinenzformen ist die überaktive Blase diejenige, die am nachhaltigsten die Lebensqualität der Betroffenen einschränkt. Der quälende, immer wieder auftretende und kaum zu unterdrückende Harndrang führt letztlich in die soziale Isolation. Betroffene Patientinnen und Patienten ziehen sich aus ihrem normalen Alltagsleben zurück, berichtete Prof. Klaus-Peter Jünemann (Kiel).

Die Ergebnisse der EPIC-Studie, die die Prävalenz der überaktiven Blase in vier europäischen Ländern, Deutschland, Italien, Schweden und England untersucht hat, zeigen, dass Harninkontinenz nicht nur eine Minderheit betrifft. Befragt wurden knapp 15 000 Männer und Frauen im Alter von über 18 Jahren mittels Telefoninterview hinsichtlich des Auftretens einer Drangsymptomatik mit oder ohne Dranginkontinenz.

Die Gesamtprävalenz aller Befragten lag bei 12,2 %, in der Gruppe der über 40-Jährigen berichteten 13,4 % der Männer und 14,9 % der Frauen über eine überaktive Blasensymptomatik. Hochgerechnet auf die Gesamtpopulation dieser vier

Länder entspricht dies 20,4 Millionen Menschen mit überaktiver Blase.

Botox erweitert das Spektrum therapeutischer Möglichkeiten

Die Zulassung des Botulinumtoxin (Botox) hat das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten zur nachhaltigen Behandlung betroffener Patienten deutlich erweitert. Insbesondere Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen der Anticholinergika die Therapie abbrechen oder unterbrechen mussten, können nunmehr von Botox profitieren. Die Zulassung von Botulinumtoxin beläuft sich derzeit nur für neurogene Indikationen wie Querschnittlähmung und Multiple Sklerose. Es ist jedoch abzusehen, dass diese Zulassung auch für nicht-neurogene Indikationen ausgesprochen werden wird. Die Studienlage ist überzeugend und der Einsatz von Botulinumtoxin bei einer Detrusorüberaktivität als off-label use ist gängige Praxis und hat sich im Alltag bewährt, betonte Jünemann.

Botoxtherapie: Hohe Erfolgsrate, kaum Nebenwirkungen

Die Erfolgsrate nach intravesikaler Botoxinjektion in die Blasenwand liegt bei über 80 %, wie die Ergebnisse unterschiedlicher Arbeitsgruppen belegen. Beim Einbringen von Botox in die Harnblase handelt es sich zwar um ein semi-invasives Verfahren, jedoch sind Effektivität und nebenwirkungsfreies Spektrum überzeugend, so dass dieser Nachteil seitens der Patienten problemlos hingenommen wird. Als besonderen Vorteil sieht Jünemann den Langzeiteffekt der einmaligen Botoxapplikation, der bis über ein Jahr bei nicht-neurogener Indikationsstellung anhalten kann. Aufgrund der langen Wirksamkeit und unproblematischen Handhabung ist Botulinumtoxin, laut Jünemann, das „Viagra der Harnblase“. Bereits nach einmaliger Applikation können Patienten ihr Problem der überaktiven Blasenfunktion vergessen. *Red. ◀*

Quelle: Pressekonferenz anlässlich der 23. Jahrestagung der Deutschen Kontinenz Gesellschaft am 04.11.2011 in Köln.

Die drei Säulen der Diagnostik bei Blasenfunktionsstörungen sind:

- Ausführliche Anamnese (inkl. Medikamentenanamnese),
- Körperliche Untersuchung mit rektaler, vaginaler und teilweise auch neurologischer Untersuchung sowie
- Urodynamik (Videozystometrographie) zur funktionellen Einordnung der Erkrankung.
- Wichtig ist ein Miktionstagebuch zur genauen Charakterisierung der Beschwerden, zur Verlaufsbeobachtung sowie Objektivierung des Therapieerfolges.

Zertifizierte Kontinenz- und Beckenbodenzentren garantieren Kompetenz und hohe Qualität in der Behandlung

Deutsche Kontinenz Gesellschaft hat Zertifikate an 55 Zentren vergeben

Mit den bereits zertifizierten 55 Kontinenz- und Beckenbodenzentren konnte die Qualität in der Behandlung von inkontinenten Menschen bundesweit ausgebaut und verbessert werden.

Erneut stehen derzeit 25 Zentren zur Zertifizierung an, die jeweils nach drei Jahren fällig wird. Weitere Anträge wurden gestellt – für die Patienten bedeutet dies eine Beratung durch Spezialisten auf höchstem Niveau.

„Als interdisziplinäre Fachgesellschaft legen wir entsprechend hohe Maßstäbe bei der Anerkennung der Beratungsstellen an, die mit fünf Abteilungen ein Kontinenz- und Beckenbodenzentrum nach unseren Anforderungen bilden können. Damit decken wir das ganze Spektrum der Inkontinenz ab“, sagt Prof. Klaus-Peter Jünemann (Kiel), Erster Vorsitzender der Deutschen Kontinenz Gesellschaft (DKG).

Seit 2008 hat die Deutsche Kontinenz Gesellschaft die Voraussetzungen für die Zertifizierung von Kontinenz und Beckenboden-Zentren noch einmal angehoben. Ein zertifiziertes Zentrum muss mindestens fünf Abteilungen vorweisen. Dazu gehören zwingend die Urologie, Gynäkologie und Chirurgie. Zwei weitere Disziplinen, zum Beispiel Geriatrie, Kinder- und Jugendmedizin, Neurologie oder andere können je nach Klinikausrichtung dazu gewählt werden. Es werden nicht nur fachliche sondern auch personelle, bauliche und apparative Voraussetzungen bei den Audits geprüft. „So gewährleisten wir, dass von uns zertifizierte Zentren Männer, Frauen, Kinder und auch alte Menschen mit Inkontinenz behandeln können“, sagt Prof. Heinz Kölbl (Mainz), Zweiter Vorsitzender der DKG.

Weitere Bedingungen bei der Vergabe des Qualitätssiegels durch die Deutsche Kontinenz Gesellschaft: Die Mitgliedschaft als zertifizierte Beratungsstelle ist eine „persönliche Mitgliedschaft“ –

nicht die einer Abteilung, Klinik oder der Praxis selbst. „Bei uns müssen die Leiter der Abteilungen bereits über viel Erfahrung und Kenntnisse bei der Diagnostik und Therapie der Harn- und Stuhlinkontinenz verfügen“, ergänzt der Chirurg PD Dr. Michael Probst (Lemgo).

Mit der Zertifizierung von Kontinenz- und Beckenbodenzentren zwischen Flensburg und Bodensee verfolgt die Gesellschaft das Ziel, die Inkontinenz in der Öffentlichkeit zu enttabuisieren und ihre Beratungsstellen und Zentren zu befähigen, Aufklärungsarbeit zur Früherkennung dieser Volkskrankheit zu leisten und eine optimale, auf die Probleme des Einzelnen zugeschnittene Therapie anzubieten.

In Deutschland leiden neun Millionen Menschen an dieser Tabukrankheit und trauen sich oft nicht darüber zu reden oder gar professionelle Behandlung in Anspruch zu nehmen. *Red. ◀*

Quelle: Deutsche Kontinenz Gesellschaft



Deutsche
Kontinenz
Gesellschaft

Auszeichnung für die Deutsche Kontinenz Gesellschaft

Für den großen Erfolg der World Continence Week 2011 wurde die Deutsche Kontinenz Gesellschaft mit dem Golden Award geehrt.

Jedes Jahr initiieren die Kontinenz Gesellschaften weltweit Veranstaltungen in der World Continence Week (WCW) – im kommenden Jahr vom 18. bis zum 24. Juni – um über die verschwiegene Volkskrankheit Inkontinenz aufzuklären. Im Jahr 2011 fanden in Deutschland 120 oftmals ausgebuchte Veranstaltungen in 86 Städten statt. Bei den insgesamt fast 10 000 Besuchern fanden die Vorträge und Patientenhotlines großen Anklang – aber auch das Medienecho war enorm. Aus diesem Grund zeichnete die ICS (International Continence Society) das Engagement der Deutschen Kontinenz Gesellschaft mit dem Golden Award für die WCW 2011 aus.

Christa Thiel, Geschäftsführerin der Deutschen Kontinenz Gesellschaft nahm den Preis vor wenigen Tagen auf dem Fachkongress in Glasgow entgegen. „Ich freue mich sehr über diesen Erfolg und danke im Namen der Gesellschaft allen, die mit ihren Veranstaltungen zum Gelingen der World Continence Week beigetragen haben. Insbesondere den zertifizierten Kontinenz- und Beckenboden-Zentren sowie Beratungsstellen der Gesellschaft, die den Großteil der Veranstaltungen durchgeführt haben. Wir haben in den vergangenen drei Jahren nicht nur eine wachsende Anzahl von Veranstaltern und Teilnehmern verzeichnen können, sondern auch eine steigende Bereitschaft der Medien, über Inkontinenz zu berichten. Das ist uns besonders wichtig, denn unser Ziel, die Inkontinenz aus der Tabuzone

zu holen, kann nur über eine starke, öffentliche Präsenz erreicht werden. Nur, wer über seine Erkrankung offen mit einem Arzt spricht, kann fachkundige Hilfe erhalten.“

„Besonders wichtig ist auch, dass Ärzte die Erkrankung als schweres Leiden erkennen“ ergänzt Prof. Klaus-Peter Jünemann (Kiel). „Diese Einschätzung fördert die Motivation, sich fortzubilden, zu forschen und Hemmschwellen zwischen den einzelnen Fachbereichen sowie Niedergelassenen und Krankenhäusern abzubauen. Die Grenzen, die das Gesundheitssystem zieht, müssen wir Ärzte im Sinne des Patienten viel öfter auflösen. Dazu tragen Veranstaltungen wie die World Continence Week bei.“ *Red. ◀*

Quelle: Deutsche Kontinenz Gesellschaft

C-reaktives Protein Indikator für residuellen Harndrang nach medikamentöser BPH-Therapie

Patienten mit benigner Prostat hyperplasie (BPH) leiden häufig unter imperativem Harndrang, der auch unter einer medikamentösen BPH-Therapie bestehen bleiben kann. Da verschiedentlich die Hypothese vertreten wird, die Pathogenese der BPH stehe im Zusammenhang mit chronischen Entzündungsprozessen in der Prostata, sollte untersucht werden, inwieweit residueller Harndrang unter einer medikamentösen BPH-Therapie mit dem Spiegel an C-reaktivem Protein (CRP) im Serum in Verbindung steht.

Bei etwa 50–75 % der BPH-Patienten mit einer Blausauslassobstruktion treten zusätzlich Speichersymptome auf, und bei 46–66 % lässt sich urodynamisch eine Detrusorüberaktivität nachweisen. Imperativer Harndrang gilt als eines der unangenehmsten Symptome bei Patienten mit BPH. Mit Antimuskarinika lässt sich median eine 70-bis 80 %ige Verringerung der Symptome bei überaktiver Blase erreichen.

In der aktuellen Studie führten insgesamt 205 BPH-Patienten (Prostata volumen ≥ 40 ml) mit dauerhafter medikamentöser Behandlung zur diagnostischen Abklärung von Harndrangsymptomen über drei Tage ein Miktionsprotokoll. Das Durchschnitts-

alter der Studienteilnehmer betrug ca. 73 Jahre. Von ihnen wendeten 82,4 % einen alpha-Blocker und 78,5 % einen 5-alpha-Reduktasehemmer an.

Der mittlere Serum-CRP-Spiegel im Studienkollektiv betrug 0,24 mg/dl. Residueller Harndrang wurde bei 90 Patienten (43,9 %) festgestellt. Männer mit und ohne residuellem Harndrang unterschieden sich bezüglich Prostata volumen, PSA-Spiegel, maximaler Harnussrate, Residualvolumen und Übergangszonenindex nicht signifikant. Die Patienten mit anhaltendem Harndrang waren im Mittel älter als diejenigen ohne Harndrang (75,0 vs. 71,7 Jahre). Zudem hatten Patienten mit residuellem Harndrang gegenüber denen

ohne anhaltendem Harndrang einen signifikant höheren Serum-CRP-Spiegel ($0,39 \pm 0,54$ vs. $0,13 \pm 0,20$ mg/dl). Bei einem Serum-CRP-Spiegel ≥ 30 mg/dl bestand deutlich häufiger Harndrang als bei einem Serum-CRP-Spiegel < 30 mg/dl (82,1 % vs. 34,9 %). *Red. ◀*

Bei medikamentös behandelten BPH-Patienten besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serum-CRP-Spiegel und weiterhin bestehenden Drangsymptomen.

Der Befund gibt Anlass zur Spekulation, dass chronische Entzündungsprozesse für den anhaltenden Harndrang verantwortlich sein könnten. Als Entzündungsherde kämen sowohl die Prostata als auch die Harnblase in Betracht.

Liao C-H, Chung S-D, Kuo H-C. 2011. Serum C-reactive protein levels are associated with residual urgency symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia after medical treatment. *Urology* 78: 1373-1378.

Einfluss des Nerverhalts auf die Kontinenz nach robotischer radikaler Prostatektomie

Verschiedentlich wurde berichtet, dass Männer nach beidseitig nerverhaltender radikaler Prostatektomie zum Erhalt der erektilen Funktion schneller wieder kontinent waren als Männer, die nur einseitig oder gar nicht nerverhaltend operiert worden sind. Davon abweichend wurde von anderen Autoren eher die Bedeutung präoperativer Variablen für die Wiedererlangung der Kontinenz herausgestellt. Diesbezüglich wurde aktuell die Kontinenz von Patienten nach robotischer radikaler Prostatektomie im Zusammenhang mit einer Reihe von Baselinecharakteristika analysiert.

Die Studie wurde mit 592 aufeinander folgenden Prostatakrebs-Patienten durchgeführt, die sich zwischen 2002 und 2007 einer robotischen radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Retrospektiv wurde untersucht, inwieweit das Alter der Männer, ihr International Index of Erectile Function Version 5 (IIEF-5) Score, ihr American Urological Association Symptom Score, ihr Body Mass Index (BMI), das klinische T-Stadium, der Gleason Score, der PSA-Spiegel, der Nerverhaltungs-

status und die Lernkurve des Operationsteams mit der Kontinenz der Patienten ein, drei und 12 Monate nach dem Eingriff in Verbindung stehen.

Die Kontinenzraten 12 Monate nach der radikalen Prostatektomie (definiert als keine Verwendung von Vorlagen) betragen für beidseitig, einseitig und nicht-nerverhaltend operierte Männer 89,2 %, 88,9 % bzw. 84,8 % ($p=0,56$). In der multivariaten Analyse erwiesen sich nur das Alter der Patienten, der IIEF-5 Score und der BMI als signifikante Prädiktoren für

die Wiedererlangung der Kontinenz. Nach Korrekturen für andere Kovariablen korrelierte der Nerverhaltungsstatus nicht signifikant mit der postoperativen Kontinenz. *Red. ◀*

In der multivariablen Analyse beeinflussten nur die Ausgangsmerkmale Alter, IIEF-5 Score und BMI die postoperative Kontinenz statistisch signifikant.

Daraus kann geschlossen werden, dass eher Baselinefaktoren und nicht der Erhalt der Nerven als aussagekräftige Prädiktoren für die Wiedererlangung der Harnkontinenz gelten können.

Pick DL, Osann K, Skarecky D, et al. 2011. The impact of cavernosal nerve preservation on continence after robotic radical prostatectomy. *BJU Int* 108:1492-1496.

Nächtliches Harnvolumen, Beinödeme und antidiuretisches Hormon bei älteren Männern

Häufig sammelt sich bei älteren Männern im Laufe des Tages Flüssigkeit in den Beinen an. Darin wird eine der möglichen Ursachen für nächtliche Polyurie gesehen. Solche Patienten haben während des Schlafens oft abnorm niedrige Spiegel an antidiuretischem Hormon (ADH) im Urin. Die Beziehung zwischen Beinödemen, nächtlichem Harnvolumen und ADH wurde untersucht.

Während des Schlafens ist der ADH-Spiegel normalerweise erhöht. Bei älteren Patienten mit nächtlicher Polyurie ohne zugrundeliegende Krankheit wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder obstruktive Schlafapnoe finden sich allerdings abnorm niedrige ADH-Spiegel. In solchen Fällen hat sich eine ADH-Ausgleichstherapie in randomisierten, kontrollierten Studien als effektiv erwiesen. Ungünstigerweise kommt es allerdings zur Wasserretention.

Von den Teilnehmern der aktuellen Studie lagen unter anderem die Werte des ADH im Harn, des Kreatinins (Krea) im Harn und des "brain natriuretic peptide

(BNP) (alle gemessen 6:00 h am Morgen) vor. Die Analyse erfolgte mit Daten von 66 Patienten (Mittleres Alter: $68 \pm 7,3$ Jahre). Von ihnen hatten 42 eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) und 24 ein lokalisiertes Prostatakarzinom.

Das nächtliche Harnvolumen zeigte eine signifikante, positive Korrelation mit Beinödemen ($p=0,008$). Darüber hinaus waren das Alter, die fettfreie Körpermasse und BNP signifikant mit Beinödemen korreliert.

Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen nächtlichem Harnvolumen und ADH/Krea im Urin; nicht aber mit BNP. In der multivariaten Analyse war nur ADH/Krea im Urin eine un-

abhängige prädiktive Variable der nächtlichen Polyurie. *Red.* ◀

Beinödeme beeinflussen indirekt das nächtliche Harnvolumen begleitet von erniedrigter ADH-Sekretion.

Aus der Analyse geht hervor, dass Beinödeme am Abend offenbar zu verminderter ADH-Sekretion führen und dadurch bei älteren Männern die Produktion von Urin während der Nacht erhöhen. Bei älteren Patienten mit Ödemen sollte die Prävention bzw. Besserung der Wassereinlagerung zur Verhinderung von kardialer Überlastung im Vordergrund stehen. Die Substitution mit ADH könnte zu vermehrter Wassereinlagerung führen und somit die kardiale Situation negativ beeinflussen.

Hirayama A, Torimoto K, Yamada A, et al. 2011. Relationship between nocturnal urine volume, leg edema, and urinary antidiuretic hormone in older men. *Urology* 77:1426-1431.

Veränderte Miktionsvolumina bei älteren Männern

Bislang gibt es keine in longitudinalen Studien ermittelten, bevölkerungsbasierten Daten zu Veränderung der Miktionsvolumina bei Männern mit zunehmendem Alter. Diesbezüglich wurden im Abstand von einigen Jahren im Rahmen der Krimpen Study Miktionsprotokolle von älteren Männern ausgewertet.

Das maximale Miktionsvolumen steht bei älteren Männern in enger Beziehung zu LUTS (lower urinary tract symptoms).

Die longitudinale Krimpen Study wurde mit 1 688 Männern im Alter von 50 bis 78 Jahren durchgeführt. Die Daten wurden anhand von Miktionsprotokollen mit Bestimmung der 24-Stunden-Urinmenge sowie Ermittlung der maximalen und durchschnittlichen Miktionsmenge erhoben. Nachbeobachtungen erfolgten nach 2,1, 4,2 und 6,5 Jahren.

Bei Aufnahme in die Studie hatten die meisten Männer keine oder nur leichte LUTS. Der International Prostate Symptom Scale (IPSS) Score er-

höhte sich im Verlauf der Untersuchung zwar geringfügig, dennoch hatten die Männer überwiegend allenfalls leichte Beschwerden.

Für das maximale und das durchschnittliche Miktionsvolumen wurde mit zunehmendem Alter jeweils eine kleine, aber statistisch signifikante Verringerung festgestellt (400 ml auf 380 ml bzw. 245 ml auf 240 ml). Das Volumen des 24-Stunden-Sammelurins blieb hingegen konstant, so dass sich die Miktionsfrequenz erhöhte.

Für die 24-Stunden-Sammelurinmenge und das durchschnittliche Miktionsvolumen wurde eine positive Korrelation mit dem Alkoholkonsum ermittelt. Eine

negative Korrelation bestand zwischen maximalem sowie durchschnittlichem Miktionsvolumen und dem Eintrittsalter wie auch der Nachbeobachtungszeit. Bluthochdruck, die Einnahme von Diuretika und Restharn standen im Zusammenhang mit einer erhöhten 24-Stunden-Sammelurinmenge. *Red.* ◀

Bei älteren Männern verringern sich das maximale und durchschnittliche Miktionsvolumen, während die 24-Stunden-Urinmenge gleich bleibt.

Miktionsprotokolle von drei oder mehr Tagen können ein wertvolles Hilfsmittel sein, um bei Männern mit LUTS das Augenmerk auf Störungen im Bereich der Harnblase zu lenken.

van Doorn B, Kok ET, Blanker MH, et al. 2011. The natural history and predictive factors of voided volume in older men: the Krimpen Study. *J Urol* 185:213-218.

ERRATUM zu: Active Surveillance bei Prostatakrebs Vergleich der Epstein- und PRIAS-Kriterien für klinisch insignifikante Krankheit

In diesem Beitrag wurden die Resultate bei der Anwendung der Epstein-Kriterien leider fehlerhaft wiedergegeben. Wir bringen deshalb den Artikel noch einmal wieder (korrigierte Stelle markiert) und bitten den Fehler zu entschuldigen.
Die Redaktion

Active Surveillance gehört seit Einführung der Epstein-Kriterien zu den weithin akzeptierten Behandlungsoptionen des insignifikanten Prostatakarzinoms. Anhand einer retrospektiven Analyse der Daten von radikal prostatektomierten Patienten wurden die aktuell gültigen Epstein-Kriterien mit den (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) PRIAS-Kriterien hinsichtlich ihrer Präzision verglichen, ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom zu identifizieren.

Für die Analyse wurden 566 Prostatakrebs-Patienten identifiziert, bei denen in den Jahren von 2001 bis 2010 an der Urologischen Klinik des Universitätsspitals Basel eine laparoskopische radikale Prostatektomie vorgenommen worden war. Im Studienkollektiv erfüllten 39 Patienten (6,9 %) die aktualisierten Epstein-Kriterien: Klinisches Stadium T1c, PSA-Dichte $<0,15$ ng/ml, Gleason-Summe ≤ 6 , höchstens zwei positive Stenzen mit jeweils höchstens 50 %

Tumoranteil. Fünfzig Patienten (8,8 %) erfüllten die PRIAS-Kriterien: Klinisches Stadium $\leq T2b$, Gleason-Summe ≤ 6 , höchstens zwei positive Stenzen, PSA-Spiegel ≤ 10 ng/ml und PSA-Dichte $\leq 0,2$ ng/ml.

Bei Anwendung der Epstein-Kriterien kam es bei sieben Patienten (17,9 %) zu einer Gleason-Score-Heraufstufung auf ≥ 7 . In einem dieser Fälle waren die Schnittränder positiv. **Unter den restlichen 32 Patienten ohne Gleason-Score-**

Heraufstufung fand sich nur ein Fall mit Tumorstadium pT3a.

In der PRIAS-Gruppe hatten 13 Patienten (23 %) ein Prostatakarzinom mit einem Gleason Score ≥ 7 . Hierunter waren drei Fälle eines lokal fortgeschrittener Tumors. *Red. ◀*

In 36,25 % der Fälle waren die PRIAS-Kriterien und in 20 % der Fälle die aktualisierten Epstein-Kriterien nicht hinreichend geeignet, ein klinisch insignifikantes Prostatakarzinom zu identifizieren. Mit der Anzahl entnommener Stenzen steigt die Wahrscheinlichkeit, ein aggressives Prostatakarzinom zu erfassen.

Für die Autoren bedürfen beide Einschlusskriterien der Revision, und für ihre Anwendung zur Identifizierung eines insignifikanten Prostatakarzinoms wird äußerste Zurückhaltung empfohlen.

Müller G, Feicke A, Bonkat G, et al. 2011. The comparison of Epstein and the PRIAS Criteria in the prediction of insignificant prostate cancer - Analysis of 566 consecutive Swiss patients. Urologe 50 (Suppl 1):128.



PATE WERDEN - LEBEN RETTEN

DZI Spenden-Siegel

World Vision
Zukunft für Kinder!

Sequenztherapie des fortgeschrittenen RCC: Welche Rolle spielt die mTOR-Inhibition?

Die Sequenztherapie mit zielgerichteten Therapien beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) ist heute Standard. Aktuell wird die optimale Reihenfolge an Substanzen zur Therapie diskutiert.

Wirkmechanismuswechsel auf mTOR-Inhibition überwindet Resistenzen

In der Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)-Erstlinientherapie entwickeln die Tumoren nach durchschnittlich 10 bis 11 Monaten Resistenzmechanismen gegenüber gegen VEGF-gerichtete Behandlungen mit der Folge eines Progresses [1,2,3]. Als Ursache gilt eine erworbene Resistenz des Tumors gegenüber dem angewandten Wirkmechanismus. In dieser Situation ist der Wechsel auf einen anderen Wirkmechanismus sinnvoll [4,5,6].

Die Wirksamkeit von Everolimus nach Progress unter einer gegen VEGF-gerichteten Therapie wurde in der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie RECORD-1 (REnal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily) gezeigt (PFS: Everolimus vs. Placebo: 4,9 Monate vs. 1,9 Monate; $p < 0,001$) [9]. Aktuelle Ergebnisse einer Subgruppenanalyse dieser Zulassungsstudie weisen darauf hin, dass der orale mTOR-Inhibitor nach der Therapie mit nur einem TKI wirksamer ist als nach zwei TKI [7].

In der nicht-interventionellen Studie CHANGE (CHarakterisierung von Afinitor Nach Gezielter Ersttherapie) wurde unter Praxisbedingungen für den Einsatz von Everolimus nach dem ersten TKI eine mediane Zeit bis zum Progress von 9,7 Monaten beobachtet [8]. Somit zeigte sich im Praxisalltag nach dem ersten TKI eine nahezu doppelt so lange Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung wie in der RECORD-1-Studie (4,9 Monate; $p < 0,001$) [6].

mTOR-Inhibition kann Resensibilisierung auf anti-angiogene Substanzen ermöglichen

In experimentellen in-vitro und in-vivo Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Resistenz gegenüber einer anti-angiogenen Behandlung mit der Anwendung des mTOR-Inhibitors umkehrbar ist. Resistenzmechanismen, die sich unter der TKI-Erstlinientherapie gebildet haben, können sich während der mTOR-Therapie zurückbilden. Wird nach Progress unter Everolimus erneut ein TKI gegeben, zeigt sich häufig wieder eine antitumorale Aktivität. Der Wechsel des Wirkmechanismus auf Everolimus scheint somit eine Resensibilisierung auf anti-angiogene Substanzen zu ermöglichen [9].

In einer RECORD-1-Subgruppenanalyse konnte mit der Sequenz TKI – Everolimus – TKI insgesamt ein verlängertes Gesamtüberleben von 40,5 Monaten, gerechnet ab dem ersten TKI, erreicht werden [10]. In einer weiteren Untersuchung von Grünwald et al. führte eine erneute Behandlung mit Sunitinib nach Progress unter Everolimus zu einem PFS von 6,9 Monaten und bei 77 % der Patienten zu einer Kontrolle der Erkrankung [11].

Fazit:

In klinischen Studien und im Praxisalltag konnte die Wirksamkeit des mTOR-Inhibitors Everolimus (Afinitor) nach dem ersten TKI nachgewiesen werden. Ein Wechsel des Wirkmechanismus auf den mTOR-Inhibitor kann eine Resensibilisierung auf anti-angiogene Substanzen ermöglichen. Mit der Sequenz TKI – Everolimus – TKI ist somit ein therapeutischer Fortschritt in Sicht, der in weiteren klinischen Studien untersucht werden muss.

Red. ◀

Referenzen:

- [1] Motzer et al. 2009. JCO 27:3584-3590.
- [2] Escudier et al. 2007. Lancet 370:2103-2111.
- [3] Bergers, Hanahan. 2008. Nat Rev Cancer 8: 592-603.
- [4] Kerbel. 2005. Cancer Cell 8:269-271.
- [5] Casanovas et al. 2005. Cancer Cell 8:299-309.
- [6] Motzer et al. 2010. Cancer 116:4256-4265.
- [7] Calvo et al. ESMO 2010; Poster #911.
- [8] Bergmann et al. 2011. Journal of Clinical Oncology 29: suppl; Abstract # 4552.
- [9] Ravaud et al. 2010. Ann Oncol 21:431-432.
- [10] Blesius et al. ESMO 2010; Poster #908.
- [11] Grünwald et al. 2011. Onkologie 34:310-314.

Neue Studie zur Behandlung der Detrusorüberaktivität

Der Wolfgang-Mauermayer-Preis wurde in diesem Jahr an PD Dr. Christian Gratzke, Oberarzt an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München, Großhadern im Rahmen des 63. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in Hamburg verliehen. Die Auszeichnung ist mit 5 000 Euro dotiert und wird von GlaxoSmithKline gestiftet.

Studie zur medikamentösen Therapie von Speicherstörungen der Harnblase

Mit dem Preis soll eine Großtierstudie gefördert werden. Grundlage dafür stellt eine Pu-

blikation Gratzkes dar, die im Journal of Urology im Februar dieses Jahres mit dem Titel „Cannabinor, a Selective Cannabinoid-2 Receptor Agonist, Improves Bladder Emptying in Rats With Partial Urethral Obstruction“ erschienen ist (J Urol. 2011;185:731-736). In dieser Arbeit wird ein neues, innovatives Konzept zur medikamentösen Therapie von Speicherstörungen bei Blasenauflösungsobstruktion im Rattenmodell vorgestellt. Es handelt sich dabei um die selektive Aktivierung von peripheren Cannabinoid-2-Rezeptoren.

Die geplante Studie soll nun die gezeigten Therapieeffekte überprüfen. „Dies wäre die Grundlage eines neuen Konzeptes in der Behandlung der Detrusorüberaktivität – einem

wesentlichen Bestandteil von Speicherstörungen bei Patienten mit benigner Prostatavergrößerung oder Symptomen der überaktiven Blase“, so Gratzke.



PD Dr. med.
Christian Gratzke
(München)

Wolfgang Mauermayer-Preis 2011

Der Wolfgang-Mauermayer-Preis wird jedes Jahr an urologisch tätige Wissenschaftler/innen verliehen, die sich auf dem Gebiet der Erforschung neuer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten der BPH besonders ausgezeichnet haben. Der Preis wird vergeben zu Ehren des Münchner Urologen Prof. Wolfgang Mauermayer.

Red. ◀

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Denosumab verhindert oder verzögert das Auftreten von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind bei Prostatakrebs-Patienten die vorherrschende Ursache für Morbidität und Mortalität. Insofern besteht bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) bezüglich der Prävention von Knochenmetastasen großer medizinischer Bedarf. Dem kommen die aktuell im Journal The Lancet veröffentlichten Ergebnisse einer Phase-III-Studie entgegen, die unter der Behandlung mit Denosumab (XGEVA®) eine Prävention oder Verzögerung des Auftretens von Knochenmetastasen bei Männern mit nicht-metastasiertem CRPC ausweisen (Smith MR, et al 2011):

Studiendesign

Für die randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie wurden Patienten an 319 Zentren in 30 Ländern rekrutiert. Die teilnehmenden Männer mit CRPC wiesen zu Studienbeginn keine Knochenmetastasen auf. Ihre Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-Kriterien deuteten jedoch auf ein erhöhtes Risiko für Knochenmetastasen hin. Als primärer Endpunkt zur Beur-

teilung der Wirksamkeit von Denosumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verlängerung des knochenmetastasenfreien Überlebens dienten die Zeit bis zum ersten Auftreten von Knochenmetastasen oder der Tod jeglicher Ursache.

Signifikant längeres knochenmetastasenfreies Überleben

Insgesamt 1 432 Patienten wurden randomisiert 1:1 auf eine Verum- und eine Placebo-Gruppe verteilt. Das mediane knochenmetastasenfreie Überleben war in der Denosumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant um 4,3 Monate verlängert (29,5 vs. 25,2 Monate; **Abb.**). Das entspricht einer Risikoreduktion von 15 %.

Denosumab bewirkte im Vergleich zu Placebo eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Auftreten der ersten Knochenmetastasen um 3,7 Monate. Zugleich reduzierte sich das Risiko für symptomatische Knochenmetastasen um 33 %.

In der aktuellen Studie war die Rate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in beiden Behand-

lungsarmen relativ ähnlich. Hypokalzämie und Osteonekrose (ONJ) des Kiefers wurden häufiger bei den mit Denosumab behandelten Patienten registriert. Dabei ähnelte die jährliche ONJ-Rate der, die bereits aus früheren Denosumab-Studien bekannt ist. Das häufigste unerwünschte Ereignis unter der Behandlung mit Denosumab waren Rückenschmerzen.

Erster RANK-Ligand-Inhibitor mit Zulassung zur Prävention skelettbezogener Komplikationen

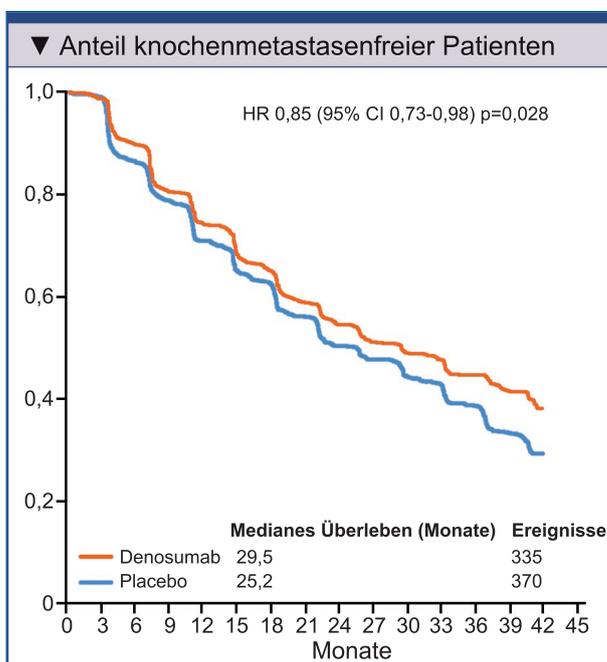
Denosumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der an den RANK-Liganden – ein für Bildung, Funktion und Überleben von Osteoklasten wichtiges Protein – bindet. In klinischen Prüfungen (bisher wurde die Substanz an über 7 000 Krebspatienten untersucht) zeigte Denosumab im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard eine klinisch bedeutsame Verbesserung in der Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (SRE). Mit XGEVA® steht das erste und einzige Medikament zur Verfügung, das zur Prävention von SRE bei Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren zugelassen ist.

Fazit

Zum ersten Mal konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass eine auf die Mikroumgebung im Knochen gerichtete Therapie bei Männern mit Prostatakrebs das knochenmetastasenfreie Überleben signifikant verlängerte, das Auftreten von Knochenmetastasen verzögerte und das Risiko symptomatischer Knochenmetastasen verringerte. Hierzu bemerkte der Erstautor der Studie, Prof. Matthew Smith, Leiter des Departments für Urogenitale Onkologie des Massachusetts General Hospital Cancer Center: „Die Verlängerung des knochenmetastasenfreien Überlebens um mehr als vier Monate unter der Behandlung mit XGEVA® ist ein für die klinische Praxis bedeutendes Ergebnis, das die Versorgung von Männern mit Prostatakrebs verbessern kann.“

mk ◀

Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. 2011. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet doi:10.1016/50140-6736(11)61226-9



Anticholinergika bei bestehenden Grunderkrankungen Polypharmazie: Eine Herausforderung in der OAB Therapie

In Deutschland sind schon heute mehr als 17 Millionen Menschen älter als 65 Jahre. Viele haben mehrere Grunderkrankungen, die mit einer Vielzahl verschiedener Substanzen behandelt werden. Arzneimittelinteraktionen und unerwünschte Begleiterscheinungen können die Folge sein. Dies muss auch bei der Therapie der überaktiven Blase, einer der häufigsten urologischen Erkrankungen im Alter, beachtet werden. Deren Prävalenz nimmt ebenfalls mit den Lebensjahren zu.

Im Alter verändert sich die hepato-renale Ausscheidung eines Arzneimittels. Außerdem kann dessen Metabolisierung aufgrund einer bestehenden Begleitmedikation beeinflusst werden, was sich auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auswirken kann: bei altersbedingt erhöhter Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und nicht-selektiver Muskarin-Rezeptor-Blockade haben manche Medikamente eine ungünstige Wirkung auf die Kognition oder Herz-Kreislauf-Funktionen. Um dies zu vermeiden, sollten Medikamente mit günstigem Interaktions- oder Nebenwirkungsprofil bevorzugt werden. Als Hilfestellung zur Vermeidung von Substanzen mit ungünstigem Nutzen-Risiko-Profil, kann beispielsweise die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte PRISCUS-Liste (www.priscus.net) herangezogen werden. „Eine Medikation sollte bei regelmäßigen Kontrollen auf Nutzen und Wirkung geprüft werden und eine eventuell erforderliche Anpassung vorgenommen werden“, empfiehlt Dr. Johannes Wunderlich (Dortmund).

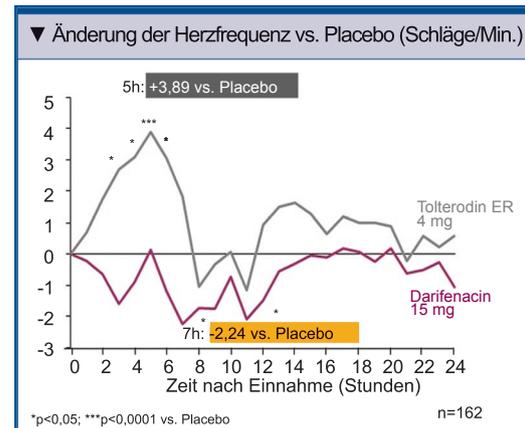
Muskarin-Rezeptoren-Verteilung beachten

Zur Therapie der überaktiven Blase haben sich Muskarin-Rezeptor-Antagonisten mit einer guten Wirkung auf die Blasensymptomatik bewährt. Sie gelten in den aktuellen Leitlinien als Therapeutika der ersten Wahl. Muskarin-Rezeptoren kommen an

verschiedenen Organen vor und lassen sich in fünf Subtypen (M_1 - M_5) unterteilen, die molekularbiologisch und pharmakologisch unterschiedlich sind. Auf menschlichen Detrusorzellen wurden Muskarin-Rezeptoren vom Typ M_2 und M_3 nachgewiesen, wobei nur der M_3 -Subtyp unmittelbar für die Detrusorkontraktion verantwortlich ist, so PD Dr. Christian Hampel (Mainz). Daneben ist der M_2 Rezeptor auch am Herzen aktiv zur Steuerung der Herzfrequenz. Der M_1 Rezeptor ist dagegen nur im Hirn angesiedelt und steuert dort kognitive Funktionen wie das Kurzzeitgedächtnis. Um unerwünschte Nebenwirkungen an Herz und Hirn zu vermeiden könnten sich daher in der Therapie der überaktiven Blase Substanzen mit selektiver M_3 -Wirkung günstig erweisen, so Hampel.

Gute Verträglichkeit bei kardio-vaskulären Erkrankungen

Bei der Therapie mit Muskarin-Rezeptor-Antagonisten können kardiale Begleiterscheinungen mit Zunahme der Herzfrequenz auftreten. Ist die Herzfrequenz chronisch gesteigert, nimmt die Gesamtmortalität unabhängig von anderen Erkrankungen signifikant zu. Eine M_3 -selektive Substanz könnte zur Vermeidung solcher Probleme beitragen. Eine sehr hohe M_3 -Rezeptor-Selektivität hat der Muskarin-Rezeptor-Antagonist Darifenacin (Emselex®): Er zeichnet sich durch eine hervorragende Wirkung an der Blase aus, jedoch ohne die myokardialen M_2 -Rezeptoren zu blockieren. Die Herzfrequenz wird nicht beeinflusst (laut Olshansky et al.), so dass kardiovaskuläre Langzeitfolgen aufgrund einer solchen anticholinergen Therapie sehr wahrscheinlich vermieden werden können, wie diese Placebo-kontrollierte Studie belegt [1]. „Unter kardialen Sicherheitsaspekten ist die OAB-Therapie mit Darifenacin als sehr günstig zu bewerten, da kardiovaskuläre Langzeitfolgen wahrscheinlich vermieden werden können“, so PD Dr. Friedhelm Späh (Krefeld).



Veränderungen der Herzfrequenz vs. Placebo hinsichtlich der mittleren stündlichen Herzfrequenz [1].

Keine Auswirkung auf die Kognition

Acetylcholin ist auch für die Aufmerksamkeit und die Gedächtnisfunktion im Gehirn von großer Bedeutung. Bei einer medikamentösen Blockade der M_1 -Rezeptoren durch Anticholinergika kann es deshalb gerade bei älteren Menschen zu kognitiven Einschränkungen kommen: So wurde unter Oxybutinin retard bei Menschen zwischen 65 und 84 Jahren ein Leistungsdefizit des Kurzzeitgedächtnisses von 20,7 % gegenüber Placebo gemessen. Unter Darifenacin gab es dagegen im direkten Vergleich keine signifikante Beeinträchtigung (laut Kay et al. [2]).

Fazit:

Beim Einsatz von Anticholinergika kann eine unerwünschte Wirkung auf Gehirn oder kardiovaskuläres System limitierend sein. Die Therapie mit dem selektiven M_3 -Rezeptorantagonist Emselex® hingegen zeichnet sich besonders bei älteren Patienten durch gute Wirkung und Verträglichkeit sowie ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil aus: Emselex® beeinträchtigt die kognitive Funktion nicht und bietet eine hohe kardiale Sicherheit.

Berichterstattung: Simone Widhalm

[1] Olshansky B, et al. 2008. J Cardiovasc Pharmacol Ther 13:241-251.

[2] Kay G, et al. 2006. Eur Urol 50:317-326.

Quelle: Satellitensymposium „Polypharmazie – Eine Herausforderung in der OAB-Therapie“ im Rahmen des Jahreskongresses der Deutschen Kontinenzgesellschaft (DKG) am 4. November 2011 in Köln. Veranstalter: Bayer Vital GmbH.

Erektile Dysfunktion

Tadalafil einmal täglich bei PDE5-Hemmer naiven Patienten

Erektile Dysfunktion (ED) betrifft Männer jeden Alters und häufig liegen bei Betroffenen weitere Komorbiditäten vor. Als First-Line-Therapie bei ED werden heute in der Regel Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer verordnet. Neben der Einnahme nach Bedarf ist die einmal tägliche ED-Therapie mit Tadalafil (Cialis®) in der Dosierung von 5 mg fester Bestandteil des Therapiespektrums und hat ihren Niederschlag auch in den EAU-Richtlinien gefunden. Montorsi et al. (2011) untersuchten nun erstmals die Wirksamkeit von Tadalafil einmal täglich bei PDE5-Hemmer naiven Patienten.

In der multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie erhielten die Teilnehmer nach einer vierwöchigen Run-in-Phase im Verhältnis 2:1 entweder Tadalafil 5 mg oder Placebo. Hierbei wurden Wirksamkeit und Verlässlichkeit von einmal täglich 5 mg Tadalafil bei Patienten bewertet, die zuvor noch nicht mit einem

PDE5-Hemmer nach Bedarf therapiert worden waren. Als primäre Erfolgsparameter wurden die Fragen 2 und 3 des Sexual Encounter Profile (SEP2 und 3) und sekundär SEP4 und SEP5 festgelegt.

Das Durchschnittsalter der 217 teilnehmenden Patienten lag bei 52 Jahren. Sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe hatten die Männer überwiegend eine leichte bis mittelschwere ED. In beiden Gruppen traten Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, benignes Prostata-syndrom (BPS) und koronare Herzkrankheiten* als Komorbiditäten vergleichbar häufig auf.

Anhand der Domäne für erektile Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF-EF) wurde unter Behandlung mit Tadalafil verglichen mit Placebo eine signifikante Steigerung der erektilen Funktion ermittelt. Am Studienende hatten 67 Teilnehmer in der Tadalafil-Gruppe (45,9 %) und 21 Teilnehmer in der Placebo-Gruppe (31,3 %) einen IIEF-EF Score ≥ 26 (keine ED).

Interview mit Dr. Heinz-Jürgen Notz, Urologe aus Düsseldorf, zu Erfahrungen mit einmal täglich Tadalafil 5 mg

Frage: Herr Dr. Notz, welche Erfahrungen machen Sie in der Praxis mit der einmal täglichen Gabe von Tadalafil bei PDE5-Hemmer naiven Patienten?

Dr. Notz: Ich bekomme oft eine positive Rückmeldung meiner Patienten auf die einmal tägliche ED-Therapie – auch von Männern, die zuvor noch nie einen PDE5-Hemmer genommen haben. Der Grund dafür ist, dass die Männer wegen des Wirkstoffspiegels, der sich meist innerhalb von fünf Tagen aufgebaut hat, nicht direkt vor dem Sex an eine Tablette denken müssen. Sie nehmen sie zum Beispiel morgens mit anderen Medikamenten, die oft ebenfalls regelmäßig eingenommen werden müssen, und können dann, wenn sie auf das Medikament ansprechen, die Wirkung jederzeit abrufen.

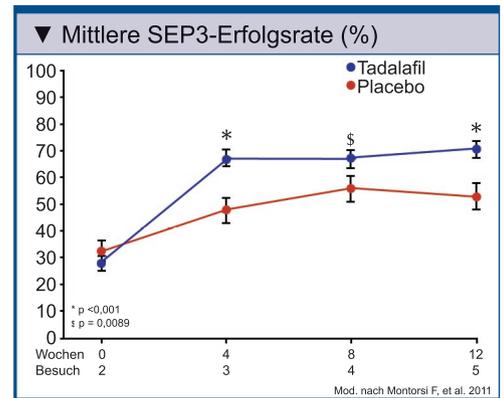


Frage: Warum nehmen Männer mit ED häufig noch weitere Medikamente außer einem PDE5-Hemmer ein?

Dr. Notz: Die ED tritt oft gemeinsam mit weiteren Erkrankungen auf, sie kann sogar ein Hinweis auf etwa eine koronare Herzkrankheit sein. Auch Bluthochdruck, Diabetes oder eine gutartige Prostatavergrößerung liegen oft bei ED-Patienten vor, sodass die Einnahme weiterer Medikamente erforderlich ist.

Frage: Eignet sich die einmal tägliche ED-Therapie mit Tadalafil auch für diese komorbiden Patienten?

Dr. Notz: Ja, meiner Erfahrung nach kann häufig auch diese Patientengruppe von einer einmal täglichen ED-Therapie profitieren.*



Vergleich der prozentualen „Ja“-Antworten auf die SEP3-Frage (erfolgreich abgeschlossener Geschlechtsverkehr) zwischen der Tadalafil- und der Placebo-Gruppe bei den einzelnen Konsultationen. SEP = Sexual Encounter Profile.

Der prozentuale Anteil positiver Antworten auf die SEP2-Frage (erfolgreiche Penetration) erhöhte sich in der Tadalafil-Gruppe um 23,8 % gegenüber 12,2 % in der Placebo-Gruppe. Entsprechende Veränderungen wurden auch bei der SEP3-Frage (erfolgreich abgeschlossener Geschlechtsverkehr) registriert (39,5 % versus 21,5 %; **Abb.**).

Eine signifikante Überlegenheit von Tadalafil ergab sich auch bei der SEP4- (Zufriedenheit mit der Erektionsstärke) und der SEP5-Frage (Gesamtzufriedenheit mit dem Sexualerleben; $p < 0,001$).

Die aktuellen Ergebnisse zur Effektivität sind vergleichbar mit denen vorausgegangener Studien mit Tadalafil einmal täglich bei Respondern (Porst H, et al. 2008. J Sex Med 5:2160-2169 und Rajfer J, et al. 2007. Int J Impot Res 19:95-103).

Die Daten zur Verträglichkeit bei täglicher Einnahme von Tadalafil decken sich ebenfalls mit denen aus früheren Studien, sodass sich zusammenfassend feststellen lässt, dass die einmal tägliche Einnahme von Tadalafil 5 mg für Patienten eine wirksame und verträgliche ED-Therapieoption sein kann. **Red. ◀**

* Zu Kontraindikationen siehe Cialis® Fachinformation, Stand Oktober 2011.

Montorsi F, et al. 2011. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to assess the efficacy and safety of once-a-day tadalafil in men with erectile dysfunction who are naive to PDE5 inhibitors. J Sex Med 8:2617-24.

Mit freundlicher Unterstützung von Lilly Deutschland GmbH
DECLS00885

Testosteronmangel und ED: TRiUS-Studie

Die Ergebnisse der TRiUS-Registrier-Studie (TESTIM Registry in the United State) zeigen, dass eine Testosteronersatztherapie bei hypogonadalen Männern sowohl die erektile Dysfunktion als auch die sexuelle Funktion signifikant verbessern kann. Im Rahmen dieser Studie wurden 849 hypogonadale Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet. Die Männer erhielten eine Testosteronersatztherapie (TET) mit Testosterongel (Testim 1% Gel). Es wurden Daten zu Gesamttestosteron, freiem Testosteron, SHGB, PSA, Lipidprofil, Blutzucker, sexueller Funktion (=BMSFI: Brief Male Sexual Function Inventory) und Depression erhoben. Zum Anfangszeitpunkt der Erfassung im TRiUS-Register berichtete jeder 6. Patient über mittel-schwere bis schwere Depressions-Symptome – nach 6 Monaten TET mit dem Testosterongel sank die Anzahl der Patienten mit mittel-schweren signifikant von anfangs 26 % auf 8,9 %, berichtete Prof. Hermann M. Behre (Halle) auf dem DGU-Kongress in Hamburg. Insgesamt verbesserten sich sexuelle

Funktion, alle BMSFI-Scores und die Gesamttestosteronwerte.

Testosteron plus PDE5-Hemmer

Bereits zu Beginn der Studienaufzeichnung erhielten 106 Patienten zusätzlich zu Testosteronmangel eine Therapie mit einem PDE5-Hemmer. Auch bei diesen Männern verbesserte sich die sexuelle Funktion nach 6 Monaten signifikant. Behre empfiehlt daher bei ED-Patienten eine Bestimmung des Testosteronspiegels im Rahmen der klinischen Diagnostik. Das rationale Behandlungskonzept bei ED oder Libidoverlust bei hypogonadalen Männern ist die Testosteronsubstitution. Hypogonadale Patienten, die auf eine Therapie mit PDE5-Hemmern alleine nicht ansprechen, profitieren trotzdem von einer zusätzlichen Therapie mit Testosteron, erklärte Behre. *Red.* ◀

Quelle: Satelliten-Symposium „Generationen verbinden mit wirkungsvollen Therapien bei Enuresis, Testosteronmangelsyndrom und Prostatakarzinom“ am 15.09.2011 in Hamburg anlässlich des 63. DGU-Kongresses. Veranstalter: Ferring Arzneimittel GmbH.

Neueinführung Mictonorm Uno® 45 mg

Mit Mictonorm Uno® 45 mg führt die APOGEPHA Arzneimittel GmbH Dresden eine zusätzliche Wirkstärke zur bereits erfolgreich im Markt etablierten Retardform Mictonorm Uno® 30 mg ein.

Mictonorm Uno® 45 mg (Wirkstoff: Propiverin) ist zur Behandlung von Patienten mit überaktiver Blase und – als einzige in Deutschland verfügbare Retardform – zur Therapie von Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität zugelassen.

Grundlage der Einmalgabe von Mictonorm Uno® bildet die ACES-Technologie (Acid-Controlled-Extended-Released-System), die eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über 24 Stunden, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, gewährleistet.

Mictonorm Uno® 45 mg ist in Packungsgrößen zu 28, 49 und 98 Hartkapseln erhältlich.

Weitere Informationen unter:
www.harninkontinenz-info.de
oder www.apogepha.de.

APOGEPHA Arzneimittel GmbH

andrologien.info

9. Jahrgang 2011
www.andrologien.info

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)
S. Brandis (sb)
Malgorzata Klafke (mk)
Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
Dr. med. Andreas Eisenhardt
Dr. Renate Leinmüller (Le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Wissenschaftlicher Beirat:

Dr. med. A. Bannowsky
Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. T. Klotz
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. H.-J. Luboldt
Dr. med. S. Machtens
PD Dr. med. Tim Schneider
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2011

Druckauflage: 4 500



Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),
Einzelheft: Euro 15,-
für Studenten Euro 45,-
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per email: abo@andrologien.info

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

